Beiträge

zur

Hydrurie und Meliturie.

Habilitations-Schrift,

welche mit

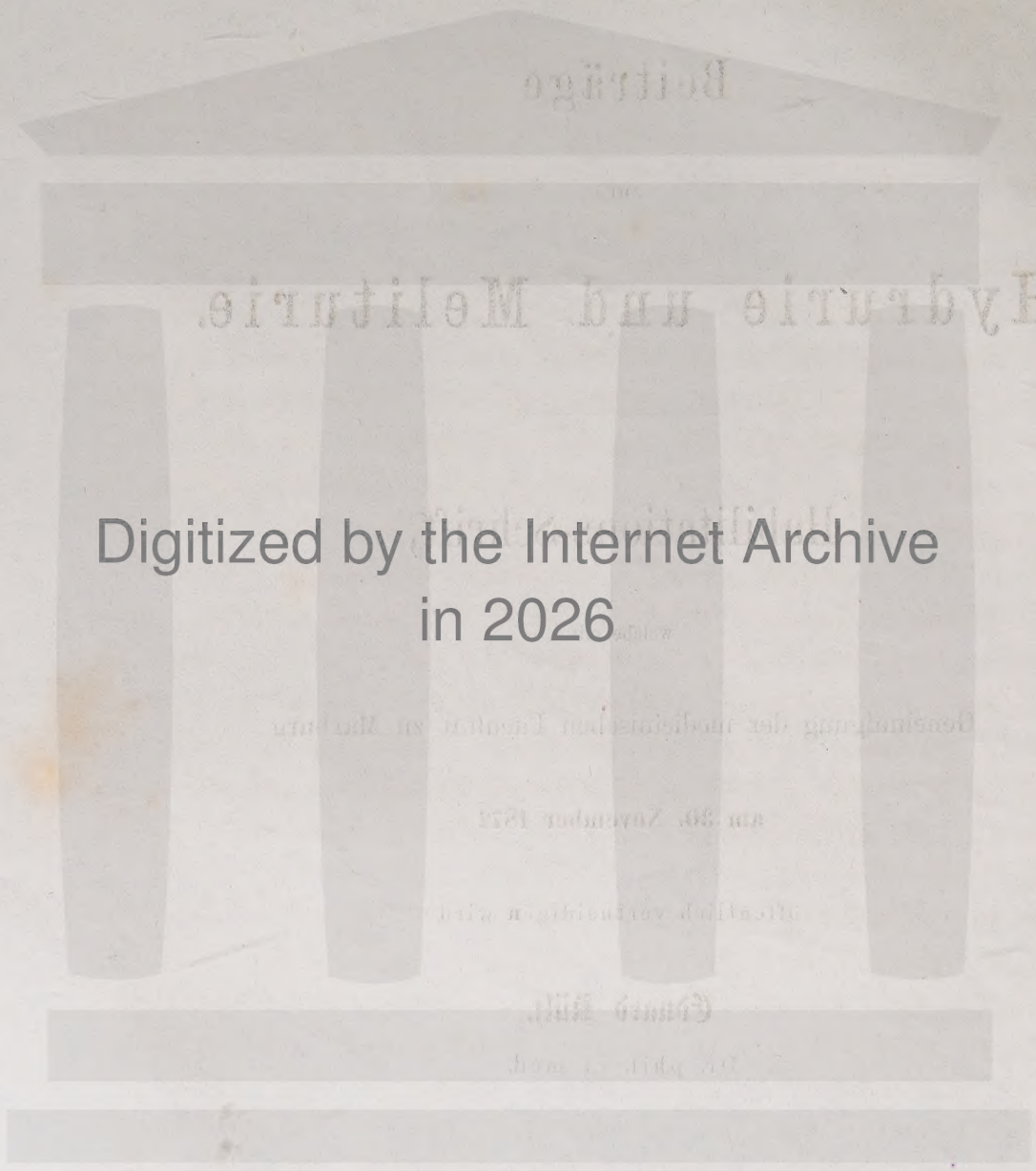
Genehmigung der medicinischen Facultät zu Marburg

am 30. November 1872

öffentlich vertheidigen wird

Eduard Külz,

Dr. phil. et med.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554015_0078

Die Herren C. Bock und F. A. Hoffmann[1]) publicirten vor etwa einem halben Jahre eine neue Methode, Meliturie zu erzeugen, welche sie gelegentlich ihrer Experimente über Diabetes auffanden und weiter ausbildeten. Als Versuchsthiere haben die genannten Forscher nur Kaninchen benutzt, und die neue Methode besteht im wesentlichen darin, dass sie continuirlich eine 1% Lösung von Kochsalz in das Gefässsystem leiteten und zwar so, dass in fünf Minuten im Mittel 25—30 Cc. der Lösung einflossen. Ihre Angaben bedurften wie jede neue Untersuchung zunächst der Bestätigung. Ich entschloss mich daher diese Versuche zu wiederholen um so mehr, als die genannten Forscher, wie sie natürlich auch selbst zugestehen, den ganzen Gegenstand noch zu wenig durchgearbeitet haben und namentlich eine Deutung über das Zustandekommen dieser Meliturie noch schuldig sind.

Wer die nachfolgende Arbeit *vorurtheilsfrei* liest, wird indess bald finden, dass es sich darin um keine einfache Wiederholung jener Versuche handelt. Da ich nicht annehmen kann, dass Bock und Hoffmann von der weitern Untersuchung dieses Gegenstandes Abstand ge-

[1]) Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1871 Heft 6.

nommen haben, so wird es von besonderem Interesse sein, in wie weit unsere Resultate, zu denen wir unabhängig von einander gekommen sind, übereinstimmen resp. sich ergänzen.

Zunächst einiges über die Methode, nach der die 1% Kochsalzlösung dem Gefässsystem der Versuchsthiere einverleibt wurde.

Es ist nicht recht begreiflich, dass Bock und Hoffmann es vorgezogen haben, so enorme Mengen von Kochsalzlösung in das periphere Ende einer Arterie (Art. femoralis) zu treiben. Ohne einen derartigen Versuch anzustellen, muss man sich bei einer Ueberlegung der Verhältnisse sagen, dass ein solches Verfahren unzweckmässig ist und das Gelingen der Versuche unnöthig erschwert. Die Missstände dieser Methode, welche man sich, wie bemerkt, von selbst abstrahiren kann, führen sie übrigens in ihrer Abhandlung selbst an. Sie sagen, dass sich allmählich am betreffenden Bein ein so beträchtliches Oedem entwickelte, dass sie die Widerstände, welche der Injection dadurch erwuchsen, nur durch verstärkten Injectionsdruck überwinden konnten. Hie und da sahen sie sich sogar genöthigt, die Canüle in die Art. femoralis des andern Beines einzusetzen. Als einen weitern Missstand, der sich nicht sicher beherrschen lässt, führen sie an, dass sich die Canüle durch zurücktretendes und dann schnell gerinnendes Blut verstopfte. Diesen üblen Zufall mussten sie übrigens schon beim Einsetzen befürchten.

Zu dem Herausnehmen und Wiedereinführen der Canüle haben sie meist 20 Minuten gebraucht. Durch eine solche Unterbrechung wurde aber der Versuch wesentlich gestört, denn sowol die Polyurie als die Zuckerausscheidung nahmen ab, ja sie sahen letztere sogar schwinden.

Alles dieses lässt sich vermeiden, wenn man die Salzlösung in eine Vene einfliessen lässt. In diesem Falle bedarf man nicht einmal einer Wasserleitung und der ganze Versuch geht sehr glatt und ist bequem zu übersehen. Bock und Hoffmann geben im Anfang ihrer Arbeit

an, dass für die Einführung der Glascanüle Venen sich nicht als brauchbar erwiesen, da sie unter den unvermeidlichen (?) Insulten zu leicht beschädigt wurden, eine Behauptung, die sie gegen Ende ihrer Arbeit wiederholen. Ich bediente mich freilich nicht einer Glascanüle, sondern eines feinen Tubulus von Metall, der mittelst eines Kautschukschlauches mit einem Metallhahn verbunden war. Der Tubulus ist vorn gerifft; dadurch lässt sich die Vene derartig aufbinden, dass ein Abgleiten nicht zu befürchten ist, wie dies bei gläsernen Canülen der Fall sein dürfte. Ausserdem kann die Spitze einer Glascanüle schon beim Aufbinden oder auch bei starken Bewegungen der Versuchsthiere abbrechen und so das Gefäss perforiren.

Bei Kaninchen habe ich in die Vena jugularis externa gesetzt, bei Hunden in die Vena femoralis. Der einzig denkbare und begründete Einwand, der sich überhaupt dagegen, dass man Venen wählt, machen lässt, ist die Gefahr des Lufteindringens, die sich jedoch bei einer zweckmässigen Einrichtung des Zuleitungsapparats mit Sicherheit vermeiden lässt.

Der Zuleitungsapparat, dessen ich mich bediente, ist folgendermassen construirt: Aus einer etwa 6 Liter fassenden mit Wasser erfüllten Flasche, die etwas hoch steht, führt ein Heber zu einem sogenannten Füllhahn (schwimmender Heber), der einem etwas starken Glasgefäss angeschraubt ist. Letzteres steht tiefer als der Boden der Flasche und ist so geräumig, dass es den Excursionen der Schwimmkugel freien Spielraum gestattet. Aus diesem Glasgefäss führt wieder ein Heber zu einer entsprechend tiefer stehenden leeren Glasflasche, die denselben Cubikinhalt hat als die am höchsten stehende. Die letztere ist mit einem doppelt durchbohrten Kautschukstopfen versehen, durch dessen Oeffnungen zwei knieförmig gebogene Glasröhren führen. Die eine Röhre geht fast bis zum Boden der Flasche und ist durch einen kurzen Kautschukschlauch mit dem zuletzt erwähnten Heber verbunden, an dem ein Bunsen'scher Quetschhahn angebracht

ist, um den Abfluss des Wassers beliebig sistiren zu können; mit der andern nur kurzen Knieröhre ist ein 500 Cc. fassender, die einzuleitende Lösung enthaltender Masscylinder verbunden. Durch den den Masscylinder verschliessenden doppelt durchbohrten Kautschukstopfen geht eine kurze zu- und eine bis zum Boden des Cylinders reichende abführende Knieröhre. Die zuführende steht durch Kautschuk mit der kurzen Knieröhre der leeren Flasche in Verbindung, die abführende mit einem langen Kautschukschlauch, der auf einen Metallhahn aufgebunden ist. Von dem Metallhahn führt ein kurzer Schlauch endlich zu der in das Gefäss einzusetzenden Canüle.

Sobald nun die Luft in der leeren Flasche durch den Abfluss des Wassers aus der obern comprimirt wird, drückt sie auf die im Masscylinder enthaltene Salzlösung, die durch das abführende Rohr in den langen Kautschukschlauch bis zur Canüle gelangt.

Zur bequemern Füllung des Masscylinders hat der ihn verschliessende Kork noch eine dritte Bohrung, in der eine kurze Glasröhre steckt. Aus einer grossen erhöht stehenden Flasche, welche die Salzlösung enthält, kann man durch eine mit der kurzen Glasröhre verbundene und durch Quetschhahn anschliessbare Hebervorrichtung den entleerten Masscylinder schnell und leicht füllen.

In dem langen zur Canüle führenden Kautschukschlauch befinden sich oft Luftblasen, die, insofern sie der rauhen Innenfläche des Schlauches adhäriren, selbst durch sorgfältiges Ausdrücken des Schlauches nicht mit Sicherheit zu entfernen sind. Wenn man jedoch den Zuleitungsschlauch mehrfach theilt und die Stücke durch Glasröhren verbindet, so kann man sich durch sorgfältiges Ausdrücken der kurzen Schlauchstrecken augenscheinlich überzeugen, ob noch Luftblasen vorhanden sind, und sie sicher entfernen. Sollte indess wirklich eine versteckt gebliebene Luftblase sich lösen, so sieht man sie bei nur einiger Aufmerksamkeit die eingeschalteten Glasröhren passiren und kann so durch den vor der Ca-

nüle befindlichen Hahn ihr den Weg zur Vene rechtzeitig versperren. Durch diese scheinbar geringfügige Abänderung kann man viel Zeit und Material sparen, vor allem ist man aber der Gefahr überhoben, einen bis dahin wohlgelungenen Versuch vernichtet zu sehen.

Vermittelst des erwähnten Metallhahns kann man den Abfluss der Salzlösung mit Bequemlichkeit so reguliren, dass in einer bestimmten Zeit eine bestimmte Quantität einfliesst. Der Masscylinder steht in einem Wasser enthaltenden Blechcylinder, der durch eine Spiritusflamme erhitzt wurde, um eine zu starke Abkühlung der Versuchsthiere zu verhüten.

Man kann das Wasser im Blechcylinder ziemlich stark erhitzen, da die Salzlösung bei dem langsamen Abfluss in dem langen Zuleitungsschlauch sich wieder abkühlt.

Um die einzuleitende Lösung sichrer zu temperiren, erhitzte ich früher den grössten Theil des ringartig zusammengelegten Zuleitungsschlauches in einem Wasserbade, ein Verfahren, das entschieden zu verwerfen ist; denn durch das Erhitzen wird die im Salzwasser absorbirte Luft ausgetrieben; diese sammelt sich im Schlauch an und führt so jene Gefahr herbei, welche man bei dieser Methode allein zu fürchten hat.

Ich habe die Methode des continuirlichen Einleitens von Flüssigkeit in das Gefässsystem etwas ausführlicher beschrieben, um denjenigen, welche diese Versuche nachmachen oder sich dieser Methode behufs Lösung anderer Fragen bedienen wollen, das Experimentiren zu erleichtern. Leider findet man in vielen physiologischen Abhandlungen derartige scheinbare Nebensächlichkeiten zu kurz oder gar nicht erwähnt, so dass derjenige, welcher die Untersuchungen behufs Prüfung ihrer Richtigkeit wiederholt, sich wieder durch eigenes Missgeschick belehren und so unnütz Zeit und Material vergeuden muss.

Dass sich Venen nicht nur brauchbar erweisen sondern sogar *unbedingt* den Vorzug verdienen, geht theils aus einer einfachen Ueberlegung

der Verhältnisse, theils aus der Schilderung der angewandten Methode des Einleitens hervor, ganz besonders jedoch aus der Thatsache, dass ich an Kaninchen mehr als 60 Versuche und an Hunden etwa 20 danach ausgeführt habe, ohne auch nur *ein* Mal *einen* jener üblen Zufälle, von denen Bock und Hoffmann berichten, eintreten zu sehen.

Zur Fixirung des Kaninchens empfiehlt sich ganz besonders der von Czermak angegebene Kaninchenhalter. Hat man das Kaninchen darin aufgespannt und die Canüle eingesetzt, so kann man den ganzen Versuch allein übersehen. Man hat nur einen unkundigen Gehülfen zum Auffangen des Harns nöthig, der durch Ausdrücken entleert, bisweilen aber auch von den Thieren kräftig ausgespritzt wird. —

Um den Zucker qualitativ nachzuweisen, benutzten Bock und Hoffmann hauptsächlich die Trommer'sche Probe. Sie heben übrigens besonders hervor, dass sie nur solche Reductionen als beweisend anerkannt haben, bei denen eine deutliche Ausscheidung von rothem Kupferoxdyul stattfand. Auch bei Anwendung der Böttcher'schen Probe haben sie eine deutliche Reduction erhalten. Um jedoch noch grössere Sicherheit zu gewinnen, dass es sich hier wirklich um Zucker handelte, haben sie Harnmengen abgedampft, mit heissem absoluten Alkohol extrahirt und mit alkoholischer Kalilösung in dem Extract einen reichlichen Niederschlag: Zuckerkali erhalten, der sehr reichlich Kupferoxyd reducirte. Zur Reindarstellung des Zuckers hat das von ihnen gewonnene Material noch nicht ausgereicht. Sie führen schliesslich noch zwei Versuche an, in denen sie mit einer titrirten Kupferlösung den Zuckergehalt des Harns quantitativ bestimmt haben; in dem einen Fall betrug derselbe 0,136%, in dem andern 0,219%.

Wenn die Verfasser den in dem alkoholischen Extract durch alkoholische Kalilösung erzeugten Niederschlag ohne Weiteres als *Zuckerkali* bezeichnen, so kann ich dies nicht gut heissen. Abgesehen davon, dass

die Kaliverbindung des Traubenzuckers durchaus nicht charakteristisch ist, haben die Verfasser verabsäumt, ausser der reducirenden Wirkung, die Eigenschaften dieses Niederschlags genauer anzugeben. Ich weiss aus Erfahrung dass in solchen Fällen durch Kali noch eine Menge andrer Körper neben etwa vorhandenem Zucker gefällt werden, die man vom chemischen Standpunkte aus grösstentheils als „Schmiere“ vorläufig bezeichnen muss, welche aber jedenfalls reducirend wirken. Ich verweise übrigens ausserdem auf die hier einschlägigen Auseinandersetzungen Neubauer's.[1]) Die Verfasser waren wohl nur berechtigt zu sagen: die reducirende Substanz ist löslich in Alkohol und durch Kali fällbar. Man sieht hieraus dass eigentlich der *vorläufig* wichtigste Theil der Untersuchung, nämlich der sichere Nachweis des Traubenzuckers durchaus unzulänglich geführt ist und dass die Bezeichnung Meliturie den Thatsachen nicht entsprechend und somit gewagt war. Wenn man ganz absieht von der Darstellung des Zuckers in Substanz, die im allgemeinen mit Schwierigkeiten verknüpft ist, ebenso von der Darstellung der Kochsalzverbindung, die zum Nachweis des Traubenzuckers wohl zu verwerthen ist, aber ebenfalls nicht leicht gelingt, so hätten doch die Verfasser mindestens einen Gährungsversuch machen, die Untersuchung des Harns im Polarisationsapparat vornehmen, die Fällung durch Bleiessig und Ammoniak etc. versuchen müssen. Sie haben also als Beweis nur die bei der Trommer'schen Probe eintretende Reduction beigebracht, dabei aber die Angabe eines höchst wichtigen Umstandes vergessen, nämlich bei welcher Temperatur die Reduction eintrat.

Ich bediente mich zum Nachweis des Zuckers anfangs meist, später stets der Fehling'schen Lösung, die immer auf gleiche Weise bereite

[1]) Neubauer und Vogel 6. Auflage S. 77.

war, und setzte etwa zu 5 Cc. Harn 1—3 Tropfen zu. Vor *jedem* Versuch wurde die Lösung selbstverständlich stark verdünnt, gekocht und stehen gelassen, um über ihre Brauchbarkeit sicher zu sein. Schon in den ersten nach der Verbesserung der Einleitungsmethode angestellten Versuchen war es mir aufgefallen, dass die Reduction erst beim Ueberhitzen, in günstigem Falle beim Siedepunct eintrat. Das Ueberhitzen musste oft so weit getrieben werden, dass man das Probirröhrchen kaum noch halten konnte.

Von der innerhalb einer Viertelstunde secernirten Harnmenge wurden stets ein oder mehrere Proben auf Zucker untersucht. In den Harnproben, in welchen nach dem Einleiten der Kochsalzlösung zuerst eine Reduction zu constatiren war, kam es bei andauerndem Ueberhitzen nur zu einer gelblichen Trübung, verursacht durch geringe Mengen von suspendirtem Kupferoxydulhydrat. Die Reduction wurde mit der Zeit zwar deutlicher, es kam auch zu einer deutlichen Ausscheidung von Kupferoxydulhydrat; zu einer Ausscheidung von gelbrothem Kupferoxydul kam es jedoch nur selten, höchst selten zur Ausscheidung von rothem Kupferoxydul. Der Niederschlag war in Anbetracht der geringen Menge angewandten Harns sehr voluminös, locker, besteht aber zum allergeringsten Theil aus Kupferoxydul oder Kupferoxydulhydrat, sondern ist nur damit gefärbt; denn selbst auf Zusatz nur eines einzigen Tropfens Fehling'scher Lösung war die Flüssigkeit trotz des beim Erhitzen eintretenden voluminösen gelben Niederschlags für ein geübtes Auge noch deutlich blau gefärbt. Dies lässt zugleich darauf schliessen, in wie geringer Menge die reducirende Substanz im Harn enthalten sein konnte. Um dem möglichen Einwand zu begegnen, dass das oben geschilderte Verhalten sich dadurch erkläre, dass ich eben Fehling'sche Lösung angewandt habe, füge ich hinzu, dass ich bei der höchst vorsichtig angestellten Trommer'schen Probe nicht glücklicher war. Im Gegentheil, durch eine Vergleichung überzeugte ich mich bald, dass ich mit der Fehling'schen Lösung das Auftreten der

reducirenden Substanz eher nachweisen konnte, als mit der Trommer'schen Probe. Das Factum, dass in den ersten Proben erst nach längerem Ueberhitzen eine Reduction eintrat, durch die Vorstellung erklären zu wollen, dass der Zucker erst in zu geringer Menge im Harn aufgetreten sei, erschien nicht ganz zulässig; denn auch in früheren Proben war ein Erhitzen bis zum Siedepunct und darüber nöthig. Unter Berücksichtigung dass Bock und Hoffmann den Zuckergehalt des Harns einmal zu 0,136%, das andere Mal zu 0,219% fand, fertigte ich mir eine 0,1% Lösung von reinem Traubenzucker an; ich erhielt auf Zusatz von Fehling'scher Lösung schon bei gelindem Erwärmen eine Abscheidung von schönem rothen Kupferoxydul. Man musste wenigstens daran denken, dass die Reduction vielleicht durch die Gegenwart irgend einer Substanz theilweise verhindert wurde. Zunächst musste man das Kochsalz beschuldigen. Nach dieser Richtung hin angestellte Versuche ergaben, dass man dem Kochsalz in keiner Weise einen störenden Einfluss zuschreiben konnte, weder hinsichtlich der Temperatur, bei der die Reduction vor sich ging, noch hinsichtlich der Deutlichkeit, mit der sie auftrat.

Ich stellte nunmehr mit dem stark concentrirten Harn mehrere Proben an.

Zu dem Behuf wurden 1500 Cc. Harn auf ein kleines Volumen (40 Cc.) eingedampft. Mit Fehling'scher Lösung und nach Trommer geprüft, beobachtete man allerdings eine Reduction; sie trat indess erst bei höherer Temperatur ein und war missfarben.

In einem weitern Versuche wurden 1300 Cc. Harn abgedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol so lange extrahirt, bis die Salzmasse keine Reduction mehr zeigte. Der Alkohol wurde verjagt, der bräunliche, schmierige Rückstand mit Wasser aufgenommen. Zur Entfärbung der Flüssigkeit wurde Bleizuckerlösung zugesetzt, das Filtrat eingeengt und im Polarisationsapparat von Soleil-Ventzke untersucht; es war keine Spur von Drehung zu beobachten. Die Flüssigkeit wurde mit H_2S ent-

bleit, das fast klare Filtrat noch weiter eingeengt. In einem auf 70° C. erwärmten Wasserbad wurde die eine Hälfte der wässerigen Lösung mit Fehling'scher Lösung, die andere nach Trommer behandelt. Die Reduction, welche sich in der mit Fehling'scher Lösung behandelten Probe durch eine schmutzig braune Farbe nach einiger Zeit documentirte, trat erst deutlicher hervor beim Erhitzen über der Flamme.

Die andere Portion färbte sich nach einiger Zeit grünlich trüb; eine eigentliche Reduction trat auch erst bei stärkerem Erhitzen ein. Hinzufügen will ich noch, dass auch der durch Bleizuckerlösung erzeugte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt wurde. Das Filtrat reducirte nicht, auch nicht bei längerem Erhitzen, ein Beweis, dass die reducirende Substanz nicht durch Bleizucker zum Theil gefällt war.

Es wurden nun noch drei Mal grössere Quantitäten Harn abgedampft und auf die beschriebene Weise zur Untersuchung im Polarisationsapparate vorbereitet; das Resultat fiel stets negativ aus. Bemerkt sei, dass die Untersuchung in 3 verschiedenen Ventzke-Soleil'schen Apparaten, von denen zwei ausgezeichnet gearbeitet sind, noch von 2 andern geübten Beobachtungen vorgenommen wurde. Das Untersuchungsresultat war immer das gleiche.

Ich schritt jetzt zur Fällung der Substanz mit Bleiessig und Ammoniak. 2000 Cc. Harn wurden eingeengt, mit Bleizucker gefällt, das Filtrat mit Bleiessig und Ammoniak behandelt. Der letzte Niederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das eingeengte klare Filtrat zeigte keinerlei Reduction.

Gährungsversuche. 1500 Cc. Harn wurden auf 30 Cc. eingeengt, mit gut ausgewaschener frischer Hefe in einem Fresenius'schen Kohlensäureapparat nach vorangegangener Ansäuerung mit Weinsäure der Gährung ausgesetzt. Nach 24 Stunden war noch keine Kohlensäureentwicklung zu bemerken. Die filtrirte Flüssigkeit zeigte mit Fehling'scher

Lösung behandelt Reduction noch wie früher. Da möglicherweise die verhältnissmässig grosse Menge von Kochsalz[1]) die Gährung des Zuckers beeinträchtigen konnte, so wurde der Versuch in der Weise wiederholt, dass das alkoholische Extract von 1500 Cc. Harn nach dem Verjagen des Alkohol's in Wasser gelöst, mit Weinsäure angesäuert und der Gährung ganz in der frühern Weise ausgesetzt wurde. Nach 2 Tagen war noch keine Kohlensäureentwicklung zu bemerken, es trat jedoch beim Durchleiten von Luft eine deutliche, wenn auch nicht starke Trübung des Kalkwassers ein. Gegen diesen Versuch konnte man folgenden Einwand machen: Der Kaninchenharn enthält kohlensaure Salze, die trotz der Extraction mit starkem Alkohol nicht gänzlich abzuscheiden sind. Durch Ansäuren mit Weinsäure konnte eine Zerlegung der kohlensauren Salze stattfinden und so die Trübung entstehen. In einem neuen, sonst wie früher hergerichteten, Versuche wurde vor und nach dem Ansäuren mit Weinsäure Luft durchgeleitet. Nach dem Ansäuren entstand eine Trübung im Kalkwasser. Das Kalkwasser wurde erneut und zu der schwach sauer reagirenden Flüssigkeit gut ausgewaschene frische Bierhefe gesetzt. Nach 24 Stunden entstand eine deutliche Trübung des Kalkwassers, aber erst nach Durchleiten von Luft. Die zu diesem Versuch verwandte Hefe entwickelte, in derselben Weise behandelt, keine Kohlensäure.

Dieser letzte Versuch ist also der einzige (immerhin nicht sehr überzeugende) Beweis, den ich dafür beibringen kann, dass es sich hier wirklich um eine minimale Ausscheidung von Zucker handelte. Wäre der Zuckergehalt des Harns in *meinen* Versuchen so gross gewesen als ihn Bock und Hoffmann bestimmt haben, und hätte ich auch nur den niedrigsten von ihnen gefundenen Werth angenommen, so hätten die Gähr-

[1]) Eine mir erst später bekannt gewordene Arbeit von C. Knapp (Annalen der Chem. u. Pharm. Bd. 163. Heft 1) zeigt, dass das, was ich nur vermuthete, in der That sich so verhielt.

ungsversuche, ferner die Proben sowohl mit dem concentrirten Harn als namentlich mit den wässrigen Lösungen der alkoholischen Extracte weit überzeugender ausfallen müssen. Eine so concentrirte Lösung musste mindestens 3% Zucker enthalten.

Ich war also nach diesen Versuchen, deren Zahl sich auf etwa 30 belief, wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass neben diesen geringen Mengen Zucker noch eine andere reducirende Substanz ausgeschieden wurde. Zunächst muste ich an Körper denken, von denen es bekannt ist, dass sie in ähnlicher Weise wie Traubenzucker reducirend wirken: Harnsäure, Kreatinin, Hypoxanthin, Leucin, Alcapton, Schleim und unbekannte Extractivstoffe. Die Harnsäure konnte man schon mit einiger Sicherheit ausschliessen, da sie meines Wissens im Kaninchenharn noch gar nicht sicher nachgewiesen ist. Ich erhielt übrigens auch in dem concentrirten Harn auf Zusatz von Salzsäure keine Fällung. Ebenso gelang es mir nicht Kreatinin abzuscheiden. Von jetzt an wurden die Versuche lediglich in der Absicht angestellt, Material zur Isolirung der reducirenden Substanz zu gewinnen.

Einer der nächsten Versuche, der ganz in derselben Weise wie die früheren eingeleitet war, ergab folgendes überraschende Resultat: Schon 20 Minuten nach dem Beginn des Versuchs zeigte eine Harnprobe beim Ueberhitzen Reduction, also auffallend früh; eine wenige Minuten darauf untersuchte Probe ergab eine unzweifelhafte schon bei ganz gelindem Erwärmen eintretende Zuckerreaction unter deutlicher Abscheidung von prachtvoll rothem Kupferoxydul. Nach so vielen abweichenden Versuchen überraschte mich dieser Befund so, dass ich im Glauben, es könne sich hier um ein Versehen handeln, die Salzlösung auf Zucker untersuchte. Es war jedoch alles in Ordnung. Noch mehrfach angestellte Proben ergaben dasselbe Resultat. Das Thier ging leider früh zu Grunde, ich erhielt nur 400 Cc. Harn, der, im Polarisationsapparat direct

untersucht, keine Spur einer Drehung erkennen liess, ebenso nicht nach starker Concentration: Wohl aber wurde diesmal die Substanz durch Bleiessig und Ammoniak gefällt; denn das Filtrat des durch SH_2 zersetzten Niederschlages zeigte dieselbe ungemein deutliche Reduction als der entleerte Harn.

Von diesem letzten nicht unwichtigen Resultat ganz abgesehen, liess mich schon der Umstand, dass die Reduction bereits bei gelindem Erwärmen und noch dazu so auffällig erfolgte, keinen Augenblick daran zweifeln, dass es sich hier wirklich um Zucker handelte. Meines Erachtens wird dieser wichtige Umstand in den physiologisch-chemischen Lehrbüchern wenn auch erwähnt, so doch nicht scharf genug betont; denn in der That, es ist keine Substanz bekannt, die bei so niedriger Temperatur eine alkalische Kupferlösung, noch dazu so auffallend, reducirt. *Ein* Bedenken war noch zu beseitigen. Es ist nämlich bereits mehrfach beobachtet worden, dass Kaninchen schon nach einem operativen Eingriff plötzlich diabetisch wurden. Auf Grund solcher Angaben musste man immerhin einen leisen Verdacht hegen, dass hier ein solcher Fall vorliege. In den nächsten Versuchen liess ich daher die Kaninchen nach dem Blosslegen der Vene und dem Einsetzen der Canüle gegen 2 Stunden liegen. Der in dieser Zeit secernirte Harn wurde auf Zucker mit negativem Befund untersucht. Ich erhielt sehr bald wieder ein Analogon zu dem oben geschilderten Fall, und wenn auch die Reduction nicht so frappant war, so trat sie doch schon bei gelindem Erwärmen auf. Der Fall lieferte 800 Cc. Harn, der, im Polarisationsapparat direct und nach starker Concentration untersucht, wieder keine Drehung erkennen liess.

Nach diesen Ergebnissen dürfte man wohl schliessen, dass es sich hier nicht um *einen* Körper handle, der nur in Folge seines quantitativ verschiedenen Auftretens diese verschiedenen Reactionen gab; denn abge-

sehen davon, dass die Temperaturen, bei denen die Reduction eintrat, sowie die Art der Reduction verschieden waren, war der reducirende Körper in dem einen Fall durch Bleiessig und Ammoniak nicht fällbar, in dem andern fällbar. Dass es sich indess in allen Fällen nicht um die Ausscheidung zweier *wesentlich verschiedener* sondern vielmehr *chemisch in naher Beziehung stehender* Körper handelte, geht daraus hervor, dass auch in den Fällen, wo jeder die reducirende Substanz nach dem oben näher bezeichneten Ausfall der Reaction sofort für Zucker erklärt hätte, die Reductionserscheinungen erst minimal und nur bei starkem Ueberhitzen auftraten und erst später sich bis zur beschriebenen Intensität ausbildeten. Am nächsten liegt die Annahme, dass es sich in meinen früheren Versuchen, überhaupt vielleicht stets beim Beginne dieser Melituric, um die Ausscheidung einer Substanz handelte, die ein intermediäres Product zwischen Glykogen und Traubenzucker ist. Wenn bisjetzt auch kein derartigos intermediäres Product sicher bekannt ist, wie neuerdings auch Fittig[1]) noch hervorhebt, so drängen doch die erwähnten Thatsachen zu dieser Annahme. Etwas anderes ist es, die bestimmte chemische Natur dieses Zwischenproductes zu bezeichnen. In Anbetracht der geringen Menge von Substanz, welche man selbst nach 5—6 Stunden lang fortgesetzten Versuchen erhielt, hätten selbst Hunderte von Versuchsthieren nicht genügt, hierüber klaren Aufschluss zu gewinnen; ich habe daher von einer Isolirung und Reindarstellung dieser Substanz vorläufig um so mehr Abstand genommen, als, von unserer Unkenntniss über die Constitution der Kohlenhydrate und von der noch nicht einmal festgestellten Zusammensetzung des Glykogens gar nicht zu reden, die Angaben der Forscher hinsichtlich der Eigenschaften von Körpern, die zu dieser Gruppe gehören und die sich leicht in grössern Mengen beschaffen lassen, so weit

[1]) Ueber die Constitution der sogenannten Kohlenhydrate. Tübingen 1871.

Ich begnüge mich daher, nur so viel zu sagen, dass diese Substanz in Wasser und Alkohol löslich, in alkoholischen Lösungen durch Kali fällbar, dass sich selbst nach starker Concentration eine optische Wirksamkeit nicht konstatiren liess, dass sie nicht fällbar durch Bleizucker, nicht fällbar durch Bleiessig und Ammoniak, endlich, dass sie erst beim starken Erhitzen reducirend wirkt und es bei der Reduction nur zur Ausscheidung von Kupferoxydulhydrat kommt.

Mit dem Dextrin oder dem sogenannten Glykogendextrin, dessen Existenz übrigens noch zweifelhaft ist, kann nach den Eigenschaften dieser Körper die Substanz nicht identificirt werden.

Merkwürdig ist der stets negativ ausgefallene Befund bei der Untersuchung der Substanz im Polarisationsapparat. Zur Erklärung dieses Befundes muss man an folgende Möglichkeiten denken:

1. Der secernirte Harn konnte gleichzeitig eine rechts- und links, drehende Substanz in einem solchen Verhältniss enthalten, dass daraus eine Paralyse oder wenigstens eine solche Beeinträchtigung der optischen Wirksamkeit resultirte, dass die nur bis zu bestimmten Grenzen gehende Empfindlichkeit des Apparates eine Drehung nicht mehr erkennen liess. Dass dies nicht bloss theoretisches Calcul ist, sondern in der That vorkommen kann, ersieht man aus einer Arbeit von Gorup-Besanez[1]). Eiweiss war sicher nicht vorhanden, ich habe es überhaupt höchst selten während dieser Versuche im Harn nachweisen können. Uebrigens ist es auch bekannt, dass im diabetischen Harn wirklich linksdrehender Zucker auftritt[2]). Trotzdem muss man sich sagen, dass wenn ein solcher Fall hier wirklich vorgelegen hätte, man doch

[1]) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 161, Heft 2 u. 3.

[2]) Neubauer und Vogel, 6. Auflage 1872. S. 77.

bei starker Concentration des Harns eine Drehung hätte beobachten müssen.

2. Bei dem Verdampfen des Harns bis zur Trockne könnte der nur in geringer Menge vorhandene Zucker durch die Gegenwart kohlensaurer Alkalien theilweise eine Zersetzung erlitten haben.
3. Der abgesonderte Zucker, resp. das intermediäre Product kann optisch inactiv sein[1]).

Dieser letzten Annahme möchte ich mich am meisten hinneigen; denn wenn ich von jenen frühern zahlreichen Versuchen ganz absehe, so hätte man doch in jenen beiden exquisiten Fällen, wo das eine Mal 100 Cc., das andere Mal 800 Cc. Harn (stark concentrirt) zur Untersuchung verwandt wurden, eine Drehung beobachten müssen.

Ich bemerke übrigens, dass keiner der Forscher, die künstlichen Diabetes erzeugt haben, die Wirkung des ausgeschiedenen Zuckers auf das polarisirte Licht untersucht hat; ebenso hat bis jetzt niemand den beim künstlichen Diabetes im Harn auftretenden Zucker in Substanz dargestellt.

Die Differenz, welche in meinen Untersuchungsresultaten und in denen von Bock und Hoffmann herrscht, erklärt sich einfach aus einem offenbar verschiedenen Verhalten der Versuchsthiere. Wundern sollte es mich, wenn Bock und Hoffmann nicht ein einziges Mal bei ihren Versuchen ein solcher Fall vorgekommen wäre, wie ich sie in der Mehrzahl resp. in der Regel gehabt habe.

Zum Belege dafür, wie glatt nach der beschriebenen Methode ein solcher Versuch von Statten geht, theile ich folgenden Versuch mit.

[1]) Neubauer u. Vogel, 6. Aufl. S. 186.

Zeit.		1% Kochsalzlösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr	Min.	Cc.	Cc.	
9				
	5	23		
	10	30		
	15	25	15	
	20	25		
	25	25		
	30	25	41	
	35	25		
	40	25		
	45	25	50	Reduction beim Ueberhitzen.
	50	25		
	55	25		
10		25	64	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	54	deutlicher; Abscheidung von Kupferoxydulhydrat.
	20	25		
	25	25		
	30	25	77	ebenso.
	35	25		
	40	25		
	45	25	93	ebenso.
	50	25		
	55	25		
11		25	67	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	68	ebenso.
	20	25		
	25	25		
	30	25	67	ebenso.
	35	25		
	40	25		
	45	25	72	ebenso.
	50	25		
	55	25		
12		25	77	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	81	ebenso.
	20	25		

Zeit.		1% Kochsalzlösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	25	25		
	30	25	65	deutlicher; Abscheidung von Kupferoxydulhydrat.
	35	25		
	40	25		
	45	25	57	Niederschlag gelbroth.
	50	25		
	55	25		
1		25	79	Niederschlag wieder gelb.
	5	25		
	10	25		
	15	25	72	Reduction geringer.
	20	25		
	25	25		
	30	25	75	ebenso.
	35	25		
	40	25		
	45	25	65	ebenso.
	50	25		
	55	25		
2		25	68	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	62	Reduction hat noch mehr abgenommen.
	20	25		
	25	25		
	30	25	71	ebenso.
	35	25		
	40	25		
	45	25	67	ebenso.
	50	25		
	55	25		
3		25	72	Das Thier stirbt.

Länger als 6 Stunden habe ich keinen Versuch fortsetzen können, in der Regel gingen aber die Thiere schon eher zu Grunde. Die Reduction wurde gegen Ende des Versuchs zwar immer sichtlich geringer; von einem eigentlichen Verschwinden der Reduction kann ich indess nicht reden. Der Grund davon wird darin zu suchen sein, dass meine Ver-

suche nicht lange genug fortgesetzt werden konnten. Dass man übrigens das Auftreten einer schwachen Reduction durchaus nicht ohne weiteres auf ein beim Versuchsthiere mangelndes Material (Glykogen) für die reducirende Substanz zu beziehen hat, wird aus meinen weiter unten mitzutheilenden Versuchen an Hunden zur Genüge erhellen.

Es würde zu viel Raum in Anspruch nehmen, wenn ich für jede einzelne bei dieser Untersuchung gemachte Beobachtung Belege anführen wollte; ich begnüge mich daher die bemerkenswertheren Resultate in folgende Sätze kurz zusammenzufassen:

1. Wenn man 100 Cc. 1% Kochsalzlösung in Zeit von 2 Minuten oder 200 Cc. innerhalb 4 Minuten einleitet, so nimmt die Harnsecretion innerhalb der ersten Viertelstunde schnell zu, um dann ebenso rasch wieder zu sinken. Als Beleg theile ich folgenden Versuch mit:

Ein starkes weibliches Kaninchen, dem zuvor der Harn ausgedrückt war, wurde aufgespannt; es sonderte ab

von 7—8 Uhr	1,6 Cc. Harn.
„ 8—9 „	1,6 „ „

von 9 Uhr wurden in 2 Min. 100 Cc. 1% Kochsalzlösung eingeleitet.

9 Uhr 15 Min.	12,2 Cc. Harn.
„ „ 30 „	0,9 „ „
„ „ 45 „	0,4 „ „
10 „ — „	0,4 „ „

Auf diesen Punct komme ich übrigens zurück, wenn ich die Versuche an Hunden bespreche, weil an Hunden sich derartige Beobachtungen exacter machen lassen.

2. Versuche, wo die Kochsalzlösung möglichst schnell einverleibt wurde, ergeben, dass die Thiere im Allgemeinen fast plötzlich sterben, wenn etwa 200 Cc. eingeschlossen sind. Je nach der Stärke der Thiere mag das natürlich etwas wechseln. Der Tod scheint weniger eine Folge

der plötzlichen Ueberfüllung des Gefässsystemes als vielmehr der toxischen Wirkung des Kochsalzes (s. unten) zu sein.

3. Für das Zustandekommen, resp. das Andauern dieser Meliturie scheint Bedingung zu sein, dass die Kochsalzlösung continuirlich in bestimmter Concentration und in bestimmter Menge einfliesst. Hierfür sprechen folgende Versuchsergebnisse.

a. Unterbricht man, nachdem sich die Meliturie deutlich entwickelt hat, das Einleiten der Kochsalzlösung, so verschwindet der Zucker im Harn und erscheint erst wieder, nachdem man einige Zeit wieder continuirlich eingeleitet hat. Ein häufiges Schwanken in der Einflussgeschwindigkeit der Kochsalzlösung kürzt die Dauer des Versuches ab; wie erwähnt, nimmt die Zuckerausscheidung ab oder verschwindet ganz, wenn man mit dem Einleiten nachlässt oder es ganz sistirt. Es wird jedoch, wenn man das Einleiten beschleunigt, keineswegs proportional eine grössere Menge von Zucker ausgeschieden.

b. In 3 Versuchen, wo ich $^1/_2\,\%$ Kochsalzlösung verwandte, starben die Thiere schon nach ganz kurzer Zeit, bevor man hätte nach Analogie der frühern Versuche das Auftreten von Zucker erwarten können. Der nur spärlich darauf hin secernirte Harn war nicht blutig. Es scheinen demnach $^1/_2\,\%$ Lösungen von den Thieren nicht vertragen zu werden, mindestens nicht so gut wie $1\,\%$ Kochsalzlösungen.

c. In einem Versuche liess ich 3 Stunden lang eine $1\,\%$ Kochsalzlösung einfliessen und zwar in 15 Minuten 20 bis 25 Cc. Es entstand eine entsprechende Polyurie; ich konnte jedoch keine Spur von der reducirenden Substanz nachweisen. Ein ähnlicher Versuch ergab dasselbe Resultat.

d. Ich spritzte einem Kaninchen in die Ven. jugularis externa 1 Grm. Kochsalz in 4 Cc. Wasser gelöst. Das Thier starb momentan.

4. Die Frage ob das Kochsalz diese Meliturie bewirke, oder ob das Wasser zur Erzeugung dieser Meliturie allein schon genüge, und das Kochsalz somit nur die Auflösung der Blutkörperchen verhüte und insofern eine längere Versuchsdauer ermögliche, muss ich, nach den eben mitgetheilten Ergebnissen mit $^1/_2$ % Kochsalzlösung, zu Gunsten des Kochsalzes beantworten. Eine wesentliche Stütze erhält diese Ansicht noch durch die Thatsache, dass ich durch Einleiten einer 1% Lösung von Bromnatrium wohl eine ganz analoge Hydrurie, aber keine Meliturie erzeugen konnte.

Der dahin gehörige Versuch wird weiter unten ausführlich mitgetheilt werden.

5. Das Factum, dass bei manchen Versuchsthieren die Harnsecretion nicht in Gang kommt, oder dass die schon ausgebildete Polyurie nachliess, trotz gleichbleibender Einflussgeschwindigkeit (wofür Bock und Hoffmann keine Erklärung finden konnten) kann ich ebenfalls bestätigen. Mir ist dieses Versuchshinderniss namentlich bei schwangern und überfütterten Thieren aufgefallen. Als ich mit Rücksicht darauf die Thiere auswählte, habe ich einen derartigen Fall nicht wieder beobachtet. Es kann mir jedoch nicht einfallen, Schwangerschaft und Ueberfütterung als die einzigen Ursachen dieser Erscheinung zu bezeichnen.

6. Unter dem Einfluss der eingeleiteten Kochsalzlösung wird die Respirationsfrequenz sehr deutlich herabgesetzt. —

Es lag nahe, zu versuchen, ob es nicht gelänge, durch eine analoge Einverleibung von Lösungen anderer Substanzen Meliturie hervorzurufen. Ich theile zunächst die Versuche mit denjenigen Substanzen mit, bei deren Anwendung dies an Kaninchen in der That gelang. Ausdrücklich hebe ich übrigens hervor, dass ich nur mit 1 % Lösungen experimentirt

und mir auf einen Versuch hin selbstverständlich nie ein Urtheil in dieser Beziehung erlaubt habe. Die nöthigen Chemikalien sind sämmtlich in grösster Reinheit zur Verwendung gekommen. Durch Aenderungen in der Concentration der Lösungen oder durch Modificationen in der Einflussgeschwindigkeit hätten die Versuchsthiere es vielleicht länger ertragen, als es die dafür angeführten Belege besagen; es würde sich auch hier und da ein stärkerer Grad haben erzielen lassen. Mir kam es indess vorläufig lediglich darauf an, den Nachweis zu liefern, dass sich Meliturie auch durch Injection anderer Substanzen erzeugen lasse.

1 % Lösung von essigsaurem Natrium.

1. Versuch.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	30			
	35	18		
	40	12		
	45	15	0,5	
	50	25		
	55	15		
11		15	3	Andeutung einer Reduction beim Ueberhitzen.
	5	20		
	10	20		
	15	20	5	Die Reduction tritt ohne Ueberhitzen ein unter Abscheidung von Kupferoxydulhydrat.
	20	10		
	25	30		
	30	15	18,5	Sehr deutliche, schon beim gelinden Erwärmen eintretende Reduction und Abscheidung von rothem Kupferoxydul.
	35	15		
	40	15		
	45	15	20	Derselbe Befund.
	50			Das Thier starb.

2. Versuch.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
2	30			
	35	25		
	40	20		
	45	30	0	
	50	20		
	55	20		
3		20	3,5	
	5	15		
	10	10		
	15	25	5	Reduction, jedoch erst beim Ueberhitzen.
	20	15		
	25	15		
	30	15	12	Reduction deutlicher.
	35	25		
	40	10		
	45	10	15	Reduction noch stärker und schon beim Erwärmen
	50	30		eintretend.
	55	10		
4		25	20,5	ebenso.
	5	20		
	10	18		
	15	17	19	ausgezeichnete Reduction.
	20	20		
	25			Thier stirbt.

Essigsaures Natrium wird von den Thieren weniger gut vertragen als Kochsalz. Aus den beiden mitgetheilten Versuchen ersieht man übrigens, dass die Meliturie zeitig und sehr deutlich auftreten kann, ohne dass die Hydrurie erheblich ist. Die Reductionen, welche ich bei den Versuchen mit essigsaurem Natrium erhielt, sind die schönsten, welche ich überhaupt während meiner zahlreichen Versuche erhalten habe. Sie sind so ausgeprägt, wie man sie nur mit wässerigen Lösungen von Traubenzucker erhält. Dessenungeachtet ist der Zuckergehalt des Harns nur sehr gering, ich schätze ihn höchstens auf 0,1 %, bei der Moore'schen Probe stellte sich nur eine weingelbe Färbung ein.

1 % Lösung von valeriansaurem Natrium.

1. Versuch.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.			
4	15			
	20	30		
	25	30		
	30	30		
	35	30	5	
	40	30		
	45	25	13,5	Andeutung einer Reduction.
	50	20		
	55	30		
5		30	8,5	deutlicher.
	5	30		
	10	30		
	15	20	11	noch deutlicher.
	20	30		
	25	25		
	30	25	15	sehr deutliche Reduction.
	35	20		
	40	20		Thier stirbt.

2. Versuch.

9	30			
	35	25		
	40	25		
	45	30	9	
	50	25		
	55	25		
10		30	17,5	Andeutung einer Reduction.
	5	20		
	10	25		
	15	25	27	Reduction unter Abscheidung von Kupferoxydulhydrat.
	20	25		
	25	25		
	30	25	33	Reduction schon beim Erwärmen; Abscheidung von rothem Kupferoxydul.
	35	20		
	40	25		
	45	25	4	ebenso; Versuch nicht weiter fortgesetzt.

1 % Lösung von bernsteinsaurem Natrium.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
2	30			
	35	30		
	40	30		
	45	20	5	
	50	30		
	55	25		
3		30	11	Andeutung einer Reduction.
	5	10		
	10	25		
	15	20	17	deutlicher.
	20	20		
	25	25		
	30	25	19	sehr deutliche Reduction.

1 % Lösung von kohlensaurem Natrium.

1. Versuch.

2	45			
	50	15		
	55	15		
3		20	4	
	5	15		
	10	30		
	15	30	9	Andeutung einer Reduction.
	20	20		
	25	10		
	30	30	15	ebenso.
	35	30		
	40	30		
	45	30	36	ebenso.
	50	30		
	55	30		

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
4		30	19	Andeutung einer Reduction.
	5	30		
	10	30		
	15	30	3	ebenso.
	20	30		
	25	30		
	30	30	6	ebenso.
	35	30		Thier stirbt.
				2. Versuch.
10				
	5	25		
	10	25		
	15	25	5	
	20	25		
	25	25		
	30	25	9	
	35	25		
	40	25		
	45	25	17	Andeutung einer Reduction.
	50	25		
	55	25		
11		25	22	deutliche, schon beim Erwärmen auf 70° Cc. eintretende Reduction. Abscheidung von gelbrothem Kupferoxydul.
	5	20		
	10	20		
	15	20	18	ebenso.
	20	20		
	25	20		
	30	20	9	ebenso.
	35	20		
	40	20		
	45	20		Thier stirbt.

Ausserdem habe ich noch Versuche eingeleitet mit 1 % Lösung von Harnstoff, Bromnatrium, Jodnatrium, Chlorammonium, Chloralcium, Chlorbarium, phosphorsaurem Natrium, ameisensaurem Natrium, buttersaurem Natrium, weinsaurem Natrium, citronensaurem Na-

trium. Die Versuche führten zu negativen Resultaten. Kaliumsalze sind, wie einige Versuche lehrten, wegen ihrer deletären Wirkung nicht zu verwenden. Einige der genannten Lösungen wirkten fast momentan oder nach einigen Minuten tödlich (Harnstoff, Kaliumsalze, Chlorammonium, Chlorcalcium, Chlorbarium); andere bewirkten nur eine mässige Polyurie; in diesen Fällen entwickelte sich bald Ascites, an dem die Thiere zu Grunde giengen.

Auffallend ist es, dass sich unter Anwendung einer 1 % Lösung von Bromnatrium, einer dem Chlornatrium doch so nahe stehenden Substanz, eine starke und lang andauernde Hydrurie entwickelte, ohne dass im Harn auch nur eine Spur von Reduction zu constatiren war. Dasselbe gilt auch von Jodnatrium, wenn auch hier die Hydrurie nicht so stark war und nicht so lange andauerte. Ich theile zwei dahin gehörige Versuche mit:

1 % Lösung von Bromnatrium.

1. Versuch.

Grosses männliches Kaninchen.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
12	15			
	20	35		
	25	35		
	30	25	5	
	35	40		
	40	35		
	45	35	20	
	50	30		
	55	30		
1		35	17	
	5	30		
	10	30		

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	15	25	32	
	20	25		
	25	30		
	30	30	35	
	35	30		
	40	30		
	45	30	47	
	50	30		
	55	30		
2		30	57	
	5	30		
	10	30		
	15	30	65	
	20	30		
	25	30		
	30	30	50	Während des ganzen Versuchs keine Spur von Reduction.

2. Versuch.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10				
	5	25		
	10	25		
	15	25	1	
	20	25		
	25	25		
	30	25	4	
	35	25		
	40	25		
	45	25	4	
	50	25		
	55	25		

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
11		25	11	
	5	25		
	10	25		
	15	25	19	
	20	20		
	25	20		
	30	20	24	
	35	20		
	40	20		
	45	20	30	
	50	20		
	55	20		
12		20	33	
	5	30		
	10	30		
	15	30	30	
	20	25		
	25	25		
	30	25	32	
	35	25		
	40	25		
	45	25	36	
	50	25		
	55	25		
1		25	18	Thier stirbt; während des ganzen Versuchs keine Spur von Reduction.

1 % Lösung von Jodnatrium.

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	45			
	50	25		
	55	30		
11		25	2	
	5	25		
	10	25		
	15	25	4	

Zeit.		Lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	20	25		
	25	25		
	30	25	6	
	35	30		
	40	30		
	45	30	12	
	50	30		
	55	25		
12		25	17	
	5	25		
	10	25		
	15	25	20	
	20	25		
	25	25		Thier stirbt. Während des ganzen Versuchs keine Spur von Reduction.

In Anbetracht der Stellung, welche der N. splanchnicus bei dem durch die Piquure erzeugten Diabetes einnimmt, erschien es von Interesse, Versuche einzuleiten, in denen der N. splanchnicus sowohl vor der Injection der Salzlösung als nach bereits ausgebildeter Meliturie durchschnitten wurde. Die Durchschneidung des Nerven wurde in allen Fällen auf beiden Seiten in der Bauchhöhle extra peritoneum vorgenommen. Nach beendetem Versuch überzeugte ich mich stets durch die Section, ob die Durchschneidung auch vollständig war. —

1. Versuch.

Starkes weibliches Kaninchen. Beide Splanchnici durchschnitten. Der vor dem Einleiten der Kochsalzlösung ausgedrückte Harn reducirt nicht.

Zeit.		Eingeströmte Menge der 1% Kochsalzlösg.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
11	10			
	15	30		
	20	25		
	25	27	1,3	
	30	27		
	35	25		
	40	26	19,5	
	45	24		
	50	18		
	55	37	29,5	
12		20		
	5	15		
	10	30	36	
	15	32		
	20	28		
	25	25	66	
	30	35		
	35	22		
	40	33	80	
	45	25		
	50	25		
	55	25	91	
1		25		
	5	25		
	10	25	84	
	15	25		
	20	25		
	25	25	79	
	30	25		
	35	25		
	40	25	73	

Zeit.		Eingeströmte Menge der 1% Kochsalzlösg.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	45	30		
	50	45		
	55	35	79	
2		35		
	5	15		
	10	70	100	
	15	15		
	20	35		
	25	12	95	
	30	18		
	35	30		
	40	25	88	
	45	25		
	50	23		
	55	24	85	
3		20		
	5	23		
	10	35	61	
	15	15		
	20	50		
	25	25	88	Das Thier wird getödtet. Während des ganzen Versuches keine Spur von Zucker, noch nicht einmal eine Andeutung einer Reduction, selbst nicht nach dem Ueberhitzen.

2. Versuch.

Grosses männliches Kaninchen. Beide Splanchnici durchschnitten. Der vor Beginn des Versuchs ausgedrückte Harn enthält keinen Zucker.

Zeit.		Kochsalzlösung.	Harnmenge.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
2	45			
	50	45		
	55	25		
3		32	2,3	
	5	32		
	10	35		

Zeit.		Kochsalz-lösung.	Harn-menge.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	15	26	4,2	
	20	20		
	25	30		
	30	20	7	
	35	60		
	40	30		
	45	35	11,7	
	50	40		
	55	25		
4		25	9	
	5	30		
	10	25		
	15	30	14,8	
	20	5		
	25	40		
	30	30	22,5	Bisher keine Spur von Reduction.
	35	25		
	40	25		
	45	25	29	Andeutung einer Reduction nach langem Ueberhitzen.
	50	25		
	55	25		
5		25	27	ebenso.
	5	24		
	10	24		
	15	22	22	Reduction ganz minimal.
	20	30		
	25	20		
	30	25		Die Athmung wurde bei diesem Thiere kurze Zeit nach dem Einleiten langsamer. Die Spannung nahm nach u. nach zu, bis der Tod erfolgte.

3. Versuch.

Starkes männliches Kaninchen; beide Splanchnici durchschnitten.

3	45	25		
	50	25		
	55	25		
4		25	7	
	5	25		
	10	25		

Zeit.		Kochsalzlösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
	15	25	31	Beim starken Erhitzen Gelbfärbung; keine Ausscheidung, weder von Kupferoxydul noch von Kupferoxydulhydrat.
	20	25		
	25	25		
	30	25	64	ebenso.
	35	25		
	40	25		
	45	25	74	ebenso.
	50	25		
	55	25		
5		25	76	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	99	ebenso.
	20	25		
	25	25		
	30	25	107	ebenso.
	35	25		
	40	30		
	45	30	102	ebenso.
	50	30		
	55	15		
6		35	87	ebenso.
				Das Thier wurde getödtet.

4. Versuch.

Starkes männliches Kaninchen. Beide Splanchnici wurden durchschnitten. Erst 3 Stunden nach der Operation wurde Kochsalzlösung eingeleitet. Der nach der Splanchnicussection bis zum Beginn des Einleitens abgesonderte Harn enthielt keinen Zucker.

Zeit.		Kochsalz-lösung.	Harn-menge.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
2	30	25		
	35	25		
	40	25		
	45	25	13	
	50	25		
	55	25		
3		30	17,5	
	5	30		
	10	30		
	15	30	35	
	20	30		
	25	30		
	30	30	43	
	35	30		
	40	30		
	45	30	50	
	50	30		
	55	30		
4		30	50	
	5	25		
	10	25		
	15	30	60	
	20	30		
	25	25		
	30	20	60	
	35	25		
	40	25		
	45	25	60	
	50	25		
	55	25		
5		25	62	
	5	25		
	10	25		
	15	25	60	
	20	25		
	25	25		
	30	25	60	
	35	25		
	40	25		
	45	25	80	Das Thier wurde getödtet. Während des ganzen Versuches keine Spur von Reduction zu constatiren.

5. Versuch.

Starkes Kaninchen. Links der Splanchnicus durchschnitten, rechts um den Splanchnicus ein Faden gelegt, der durch die geschlossene Wunde nach aussen geführt wurde; gleich nach der Operation begann das Einleiten der Kochsalzlösung.

Zeit.		Kochsalz-lösung.	Harn-menge.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
12		20		
	5	25		
	10	25		
	15	25	2	
	20	30		
	25	30		
	30	25	6,5	
	35	25		
	40	25		
	45	25	20	beim Erhitzen bis zum Sieden deutliche Abscheidung von Kupferoxydulhydrat.
	50	25		
	55	25		
1		25	36	derselbe Befund; der rechte Splanchnicus wurde jetzt durchgerissen.
	5	25		
	10	25		
	15	25	30	die Reduction scheinbar noch von derselben Intensität.
	20	25		
	25	25		
	30	25	43	Reduction sichtlich geringer und erst beim langen Ueberhitzen eintretend.
	35			
	40			
	45		46	keine Spur von Reduction.
	50			
	55			
2			32	ebenso.
	5			
	10			
	15		30	ebenso.
	20			
	25			

Zeit.		Kochsalz-lösung.	Harn-menge.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
2	30		40	keine Spur von Reduction.
	35	25		
	40	25		
	45	25	32	ebenso.
	50	25		
	55	25		
3		25	23	ebenso.
	5	25		
	10	25		
	15	25	20	ebenso. Das Thier wurde getödtet; es hatte sich ein ziemlich starker Ascites entwickelt.

6. Versuch.

Starkes männliches Kaninchen. Um beide Splanchnici wurden Fäden gelegt und durch die geschlossene Wunde nach aussen geführt. 2 Stunden nach der Operation wurde Kochsalzlösung eingeleitet. Der bis dahin abgesonderte Harn reducirte nicht.

Zeit.		Kochsalz-lösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
11	15			
	20	25		
	25	25		
	30	25	3	
	35	25		
	40	25		
	45	20	14	Leichte Reduction.
	50	20		
	55	20		
12		25	45	deutliche Reduction.
	5	25		Beide Splanchnici wurden durchgerissen.
	10	25		
	15	25	28	Reduction noch ebenso deutlich.

Zeit.		Kochsalzlösung.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
12	20	25		
	25	20		
	30	20	20	Reduction hat sichtlich abgenommen.
	35	25		
	40	25		
	45	25	18	Reduction sehr gering.
	50	25		
	55	25		
1		25	15	keine Spur von Reduction.
	5	25		
	10	25		
	15	25	10	ebenso. Das Thier starb.

7. Versuch.

Einem kräftigen Kaninchen wurden beide Splanchnici durchschnitten. $1^{3}/_{4}$ Stunde nach der Operation wurde eine $1\,^{0}/_{0}$ Lösung von essigsaurem Natrium eingeleitet. Der bis dahin ausgedrückte Harn reducirte nicht.

Zeit.		Lösung von essigsaurem Natrium.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	30			
	35	25		
	40	25		
	45	25	2	
	50	20		
	55	25		
11		25	3,5	
	5	25		
	10	25		
	15	25	3	
	20	25		
	25	25		
	30	25	3	Bis jetzt keine Spur von Reduction.
	35	25		
	40	25		Das Thier starb.

8. Versuch.

Ganz in derselben Weise vorbereitet.

Zeit.		1% Lösung von essigsaur. Natrium.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	45			
	50	15		
	55	15		
11		15	1	
	5	15		
	10	15		
	15	25	1	
	20	25		
	25	20		
	30	25	3,2	
	35	25		
	40	20		
	45	25	5	
	50	25		
	55	25	4	Das Thier starb. Auch in diesem Versuch keine Spur von Reduction.

Schon der Umstand, dass sich bei Hunden die Menge des in bestimmter Zeit secernirten Harns und ihre Abhängigkeit besser bestimmen lässt, namentlich aber das verschiedene Verhalten von Hund und Kaninchen hinsichtlich des künstlichen Diabetes, liessen es wünschenswerth erscheinen, eine Reihe von Versuchen an Hunden anzustellen. Zugleich war es mir darum zu thun, eine Vorstellung zu erhalten, welchen Einfluss die Injection von Salzlösungen auf die Secretion des Speichels, des Magensaftes, der Galle und auf die Bildung der Lymphe übt. Ich bemerke indess im Voraus, dass ich diese letztere Frage vorläufig nur als nebensächlich betrachtet habe, da mich eine allseitige gründliche Erörterung derselben viel zu weit von dem ursprünglichen Ziel meiner Untersuchung abgelenkt haben würde.

Die Absicht, in der die einzeln jetzt mitzutheilenden Versuche angestellt wurden, wird man aus der jedesmaligen Anordnung des Versuchs leicht ersehen.

1. Versuch. Männlicher Hund, 6250 Gramm wiegend. In beide Ureteren, ebenso in die beiden ductus Whartoniani wurden Canülen eingebunden. Links wurde der N. splanchnicus in der früher angegebenen Weise durchschnitten, die Canüle in die rechte Vena femoralis eingesetzt. Vor der Injection der 1 % Kochsalzlösung sonderte der Hund in 8 Minuten links: 0,5 Cc., rechts: 0,1 Cc. Harn ab. 10 h. 40 m. wurden 100 Cc. 1 % Kochsalzlösung in $1\frac{1}{2}$ Minuten eingeleitet, die abgesonderten Harnmengen von 10 zu 10 Minuten bestimmt.

Zeit.		Abgesond. Harnmenge links	rechts	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	50	2.8	0.4	
11		1.0	0.1	
	10	0.6	0.2	
	20	0.3	0.1	
	30	0.2	0.2	
	40	0.4	0.3	
	50	1.0	0.4	
12		2.0	0.8	
	10	1.3	0.3	
	20	0.9	0.1	
	30	0.1	0.1	
	40	0.8	0.2	
	50	0.2	0.1	
1		0.5	0.4	
		Injection von 200 Cc. 1 % Kochsalzlösung in 3 Minuten.		
2	30			
	40	5.0	4.0	
	50	4.5	3.8	
3		3.5	3.4	

Zeit.		Abgesond. Harnmenge links	rechts	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
3	10	3.3	2,3	
	20	2.2	2.0	
	30	2.7	2.1	
	40	2.0	1.6	
	50	1.7	1.4	
4		1.2	1.0	
	10	1.0	1.0	
	20	0.8	0.5	
	30	0.6	0.3	

Injection von 900 Cc. 1% Kochsalzlösung in 13 Minuten.

4	40	2.1	7	
	50	3.0	1.3	
5		4.4	1.2	
	10	4.0	1.2	
	20	3.6	1.0	

Die Versuche zeigen, dass, wenn man schnell 1—200 Cc. Kochsalzlösung einleitet, die Harnsecretion in den ersten 10 Minuten schnell zunimmt, um in den nächsten 10 Minuten schon wieder abzunehmen (s. den analogen Versuch beim Kaninchen). Zu- und Abnahme hönnen sich mehrmals wiederholen, bis die Harnsecretion zur Norm zurückkehrt, wie dies nach der ersten Injection deutlich der Fall war. In diesem Falle war die Harnsecretion schon nach 1 Minute deutlich gesteigert. Der Versuch zeigt ferner, dass auf der Seite, wo der Splanchnicus durchschnitten ist, die Harnsecretion ständig vermehrt ist, auch nach der Injection von Kochsalzlösung. Besonders deutlich tritt dieses Verhältniss hervor nach Injection grösserer Mengen. In dem secernirten Harn war keine Spur von Zucker nachzuweisen. Hinsichtlich der Speichelsecretion liess sich nicht der geringste Einfluss constatiren.

2. Versuch. Männlicher Hund, 12000 Gramm schwer. In beide Ureteren wurden Canülen eingebunden, ebenso in die ductus Whartoniani. Die Injectionscanüle wurde in die Vena femoralis gesetzt.

Zeit.		Menge der injicirten 1% Kochsalzlösung.	Harnmenge links.	Harnmenge rechts.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.		
3	30				
	35	160			
	40	155			
	45	120	14	7,6	
	50	155			
	55	150			
4		110	44	25	
	5	165			
	10	135			
	15	125	72	44	
	20	145			
	25	155			
	30	110	104	50	
	35	150			
	40	140			
	45	115	126	76	
	50	140			
	55	140			
5		100	126	86	
	5	120			
	10	125			
	15	115	124	84	
	20	130			
	25	130			
	30	125	130	90	

Während des ganzen Versuches konnte im Harn kein Zucker nachgewiesen werden; selbst nach lange fortgesetztem Ueberhitzen trat keine Reduction ein. Dasselbe negative Resultat erhielt ich in mindestens 20 Versuchen, die theils zu diesem, theils zu anderen Zwecken angestellt wurden. In den einzelnen Versuchen liess ich die Menge der in 15 Minuten injicirten Kochsalzlösung zwischen 200 und 700 Cc. schwanken. Da die übrigens

vollkommen richtige Angabe existirt, dass der Hundeharn noch nicht näher zu bezeichnende Stoffe enthält, welche Kupferoxydul in Lösung erhalten, so musste man auf den Gedanken kommen, dass in diesem eigenthümlichen Verhalten des Hundeharnes das erwähnte negative Resultat seinen Grund fände. Ich habe daher einige Tropfen einer $^1/_{10}\,^0/_0$ Zuckerlösung zu dem diluirten Harn gesetzt und erhielt stets auf Zusatz von Fehling'scher Lösung eine unzweifelhafte Reduction[1]). Ausserdem beweisen weiter unten mitzutheilende Versuche mit essigsaurem Natrium, dass ein derartiger Einwand nicht stichhaltig ist. Ich darf daher wohl behaupten, dass beim Hunde durch Injection einer $1\,^0/_0$ Kochsalzlösung keine Melliturie zu erzeugen ist.

Aus den in die Speichelgänge eingebundenen Canülen floss nur hie und da ein Tropfen ab, eine Beobachtung, die, wenn die Versuchsthiere ruhig lagen, mithin eine Erregung der Speichelsecretion vom Centralorgan aus ausgeschlossen war, ich noch mehrmals zu machen Gelegenheit hatte.

Der aufgeschnittene Magen enthielt eine reichliche Menge sauer reagirender Flüssigkeit[2]). In mehreren Versuchen entleerten die Versuchsthiere von Zeit zu Zeit durch Brechbewegungen ansehnliche Mengen von Flüssigkeit, die hie und da mit Galle gemischt war.

Die Gallenblase war in diesem wie fast allen anderen Versuchen sehr prall gefüllt.

---

[1]) Man könnte hier allenfalls den Einwand machen, dass der diluirte Harn gerade eine der Zuckermenge genau entsprechende Menge von Kupferoxydul lösenden Stoffen enthalten, und dass der Zusatz einer so minimalen Menge von Traubenzuckerlösung genügt habe, um eine deutliche Reduction zu bewirken. Wie wenig wahrscheinlich dies ist, ergiebt sich aus einer einfachen Ueberlegung der Verhältnisse.

[1]) Den Einfluss der Injection verschiedener Stoffe in das Blut auf die Magensaftsecretion hat Herr Dr. Braun weiter verfolgt und wird die bezüglichen Versuche darüber in einer besonderen Abhandlung mittheilen.

3. Versuch. Einem 11875 Gramm schweren Hund wurde eine Gallenfistel angelegt. Vor dem Einleiten der Kochsalzlösung sonderte er in 1 Stunde 3 Cc. Galle ab. Als darauf Kochsalzlösung 5 Stunden continuirlich eingeleitet wurde, sonderte er ab:

in der	1.	Stunde	7	Cc. Galle
„ „	2.	„	7	Cc. „
„ „	3.	„	8	Cc. „
„ „	4.	„	5.2	Cc. „
„ „	5.	„	5	Cc. „

Dieser Versuch, sowie der Umstand, dass die Gallenblase in fast allen Versuchen sehr stark gefüllt war (wie die Section ergab) scheint in der That darauf hinzudeuten, dass die Gallensecretion durch die Injection einer 1% Kochsalzlösung etwas gesteigert wird. Es versteht sich von selbst, dass ein einzelner Versuch hierüber nicht entscheiden kann.

In mehreren Versuchen wurde nun eine 1 oder 2% Harnstofflösung injicirt, die eine Zeit lang (etwa 2 Stunden) von den Versuchsthieren gut vertragen wurde; später stellten sich die Erscheinungen der urämischen Intoxication ein. Die Menge der in 15 Minuten injicirten Harnstofflösung schwankte in den einzelnen Versuchen zwischen 150—400 Cc. Zucker konnte niemals im Harn nachgewiesen werden. Die sonstigen bemerkenswerthen Erscheinungen, welche constant in allen Versuchen auftraten, ersieht man aus folgendem Versuch.

Einem mittelgrossen Hunde wurde eine Magenfistel angelegt. Die beiden ductus Stenoniani wurden durchschnitten. In die Ureteren, den linken ductus jugularis und die ductus Whartoniani wurden Canülen eingebunden. Links wurde die chorda durchschnitten. Vor dem Einleiten der Harnstofflösung wurde links wie rechts in 15 Minuten 0,2 Cc. Harn im Mittel abgesondert. Links wurde vor dem Einleiten Sympathikusspeichel abgesondert; es stellte sich hie und da ein zäher Tropfen ein.

Zeit.		Menge der injicirten 1% Harnstofflösung.	Harnmenge links.	Harnmenge rechts.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.		
10	45	50			
	50	50			
	55	50	0.5	0.5	
11		50			
	5	50			
	10	50			
	15	50	2.8	2.5	
	20	50			
	25	50			
	30	50	4.5	4.5	
	35	50			
	40	50			
	45	50	8.2	8	
	50	50			
	55	50			
12		50	10	9	
	5	50			
	10	50			
	15	50	10	9.5	
	20	50			
	25	50			
	30	50	9	9	
	35	50			
	40	50			
	45	50	9	8.5	

Von 11 Uhr 40 Minuten ab war der Harn blutig gefärbt und zwar von aufgelöstem Blutfarbstoff, nicht von unversehrten Blutkörperchen. Rechts wurde ein dünnflüssiger Speichel abgesondert, die Menge war deutlich vermehrt. Der Hund hatte während des Versuchs vollkommen ruhig gelegen, so dass eine Anregung der Speichelsecretion durch Bewegungen des Thieres und damit verknüpfte Umstände mittelst des Hirns ausgeschlossen war. Die Secretion des Magensaftes war gesteigert. Die Lymphe wurde bald nach dem Einleiten blutig und floss reichlicher ab. Hervorheben möchte ich, dass Harn und Lymphe blutig waren, während Speichel und Magensaft keine Spur von Blutfarbstoff enthielten.

Da beim Kaninchen durch Injection von essigsaurem Natrium sehr schnell und besonders deutlich Meliturie auftrat, so lag es nahe, den Versuch am Hund anzustellen. Es gelang in der That auf diese Weise auch beim Hunde Meliturie zu erzeugen, wie sich aus folgendem Versuch ergiebt:

Zeit.		Menge der injicirten Lösung von essigs. Natrium.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
10	30	75		
	35	75		
	40	75		
	45	75	0.5	
	50	75		
	55	75		
11		75	1.5	
	5	75		
	10	75		
	15	75	3	
	20	75		
	25	75		
	30	75	8	
	35	75		
	40	75		
	45	75	38	
	50	75		
	55	75		
12		75	77	
	5	75		
	10	75		
	15	75	90	Andeutung einer Reduction.
	20	75		
	25	75		
	30	75	50	ebenso.
	35	75		
	40	75		
	45	75	90	deutliche Reduction.
	50	75		
	55	75		
1		75	80	ebenso.
	5	75		

Zeit.		Menge der injicirten 1% Lösung v. essigs. Natrium.	Harn.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.	Cc.	Cc.	
1	10	75		
	15	75	120	ebenso.
	20	75		
	25	75		
	30	75	80	ebenso.
	35	75		
	40	75		
	45	75	86	ebenso.
	50	75		
	55	75		
2		75	70	etwas schwächer.
	5	75		
	10	75		
	15	75	60	das Thier wird getödtet.

In einem weiteren Versuche wurde eine 1 % Kochsalzlösung 3 Stunden lang eingeleitet, und zwar so, dass in 15 Minuten 300 Cc. einflossen. In dem reichlich abgesonderten Harn war keine Spur von Zucker nachzuweisen. Unmittelbar darauf wurde bei demselben Versuchsthier eine 1 % Lösung von essigsaurem Natrium in derselben Menge 2 Stunden lang eingeleitet. 1 Stunde nach dem Wechsel der Lösung war schon eine leichte Reduction zu constatiren, die gegen Ende des Versuchs noch etwas zunahm, jedoch nie den Grad wie in dem vorigen Versuch mit essigsaurem Natrium erreichte.

Zur Entscheidung der Frage, ob man bei einer so massenhaften Absonderung der Nieren noch von wirklichem Harn reden könne, wurden die in diesem Versuch zuletzt abgesonderten Mengen eingeengt und auf normale Harnbestandtheile untersucht. Man konnte mit Sicherheit Harnstoff und Phosphorsäure darin nachweisen.

Die Versuche am Hund habe ich mit einigen Blutdrucksbestimmungen vor und nach der Injection abgeschlossen.

Bei einem 16200 Grm. schweren Hunde betrug der Blutdruck in der linken Art. cruralis vor der Injection 123 Mm., nach der Injection, die 3 Stunden lang fortgesetzt wurde, 128 Mm. In einem zweiten Versuche betrug der Blutdruck in derselben Arterie vor der Injection 138 Mm.; als die Harnsecretion ihren Höhepunkt erreicht hatte, betrug der Blutdruck 144 Mm. In einem dritten Versuche betrug der Blutdruck in der Art. cruralis vor der Injection 136 Mm.; 15 Minuten nach der Injection, als die Harnsecretion sehr deutlich vermehrt war, betrug er 140 Mm.

Ich komme nun zur Erörterung der Frage, wie man sich die Entstehungsweise dieser Hydrurie und Meliturie zu denken hat. Hinsichtlich der Genese der Hydrurie, der ich nur ein untergeordnetes Interesse widmete, will ich es dahingestellt sein lassen, ob die injicirten Salzlösungen direct auf das Nierenparenchym eingewirkt haben, oder ob das ätiologische Moment in einer Nervenvermittlung zu suchen ist. Möglicherweise ist ihre Entstehung in der Combination beider Umstände begründet. Vom Blutdruck allein kann die Hydrurie auf Grund der mitgetheilten Bestimmungen wohl nicht abhängig gemacht werden, ganz abgesehen davon, dass die Physiologie Thatsachen aufzuweisen hat, welche gegen die Abhängigkeit der gesteigerten Nierensecretion vom Blutdruck sprechen (wenigstens innerhalb sehr weiter Grenzen).

Eine bestimmtere Antwort glaube ich auf die Frage nach dem Zustandekommen der Meliturie geben zu können. Welche Erklärungen über die Genese derselben sind überhaupt denkbar und welche von den möglichen auf Grund von Thatsachen die richtige?

Folgende Möglichkeiten, die auch Bock und Hoffmann grösstentheils berührt haben, scheinen mir hier überhaupt denkbar:

1. Der Zucker konnte aus dem Darminhalt unter Vermittelung des Gefässsystems in den Harn übergeführt worden sein. Wäre dies wirklich der Fall, so hätte man wohl erwarten dürfen, dass bei Injection einer

1% Lösung von Bromnatrium bei Kaninchen und einer 1% Lösung von Kochsalz bei Hunden Meliturie entstände. Gegen die Richtigkeit dieser Annahme spricht ferner der Umstand, dass Bock und Hoffmann auch in den Fällen, wo sie den Harn schliesslich frei von Zucker fanden, im Darminhalt noch reichlichen Zuckergehalt nachweisen konnten. Auf Grund dieses Befundes sagen auch Bock und Hoffmann, dass durch ihre Methode eine einfache Ueberführung des Zuckers aus dem Darmrohr in die Gefässbahn nicht anzunehmen sei. Diese Ausdrucksweise ist incorrect. Dass der Zucker des Darminhalts in das Gefässsystem eintritt, ist ein ganz normaler Process, der wahrscheinlich auch nach dem Einleiten von Kochsalzlösung, sei es in geringerem oder höherem Grade, fortbesteht. Aus dem erwähnten Befunde kann man nicht folgern, dass der Zucker des Darminhalts bei diesen Versuchen nicht theilweise in die Gefässbahn gelangt sei; wenn er aber auch schnell und in grösserer Menge übergeführt wäre, so resultirt daraus noch nicht mit Nothwendigkeit die Meliturie; denn man soll ja bei Hunden auf 1 Kilogramm Körpergewicht 1 Gramm Zucker in die Vene spritzen können, ohne im Harn davon etwas zu bemerken. Das beweist doch wohl, dass selbst bei nicht unbeträchtlicher Vermehrung des Zuckers im Blute, der Zucker nicht nach dem Harn hin auszuweichen braucht. Man kann auf den Befund von Bock und Hoffmann hin wohl nur sagen: Wenn wirklich der Zucker des Darmrohrs die directe Quelle dieser Meliturie ist, so muss es befremden, dass, obgleich diese Quelle noch genügendes Material bietet, dennoch der Zucker im Harn verschwindet.

2. Die Meliturie könnte Folge einer durch die Injection der Kochsalzlösung bewirkten Erhöhung des Blutdruckes sein. Wiederholte Blutdrucksbestimmungen haben ergeben, dass der Blutdruck vor dem Einleiten der Kochsalzlösung wie nach dem Einleiten derselben sowohl zu einer Zeit, wo die Nierensecretion deutlich zuzunehmen anfing, als zu einer Zeit, wo

sie ihre grösste Höhe erreicht hatte, entweder gleich oder nicht wesentlich verschieden war. Ausserdem bliebe auch bei dieser Annahme unverständlich, weshalb durch Injection einer 1% Bromnatriumlösung bei Kaninchen keine Meliturie entsteht.

3. Die Meliturie könnte in Folge der durch das continuirliche Einleiten der Kochsalzlösung bewirkten Verdünnung des Blutserums entstanden sein. Es liesse sich schon denken, dass, da die Diffusionsfähigkeit des Zuckers durch thierische Membranen erwiesen ist, der abnorm hohe Wassergehalt des Blutes im Verein mit der enorm gesteigerten Nierensecretion ein Ausweichen des im Nierenblut kreisenden Zuckers nach dem Harn hin begünstigte. Allein Niemand wird sich verhehlen, weshalb beim Hunde, wo doch dieselbe Verdünnung des Blutserums stattfindet, die Meliturie ausbleibt. Wie kommt es ferner, dass 1% Lösungen von Salzen, welche die Versuchsthiere scheinbar gleich gut vertragen, in dem einen Fall gar keine Meliturie, in andern Fällen eine Meliturie von so verschiedener Intensität erzeugen?

4. In Anbetracht der zahlreichen Angaben, welche über zuckerhaltigen Harn bei Krankheiten der Respirationsorgane existiren, der Prüfung aber dringend bedürfen, musste man auch die Möglichkeit berücksichtigen, dass Respirationsstörungen die Ursache dieser Meliturie wären. Wie oben angegeben, stellte sich bei diesen Versuchen über kurz oder lang eine verlangsamte Athmung constant ein; allein die Frequenz der Athemzüge nimmt deutlich erst später ab, als der Zucker im Harn auftritt. Ausserdem sind die Athemzüge dann ergiebiger, so dass dadurch wie bei der Vagussection eine Compensation eintreten kann. Durch diese Annahme würden aber bestimmte, schon mehrfach erwähnte Untersuchungsresultate auch wieder nicht ihre Erklärung finden können.

5. In Erinnerung an die Hypothese von Schiff, der die Entstehung von Diabetes nach Durchschneidung der Splanchnici, des Rückenmarks im

Lendentheile, nach Trennungen der Nn. ischiadici durch die Vorstellung erklärt, dass dadurch zunächst eine Lähmung ausgedehnter Gebiete der vasomotorischen Nerven entstehe, dass sodann in dem gleichsam stagnirenden Blute der paralysirten Gefässe schnell sich ein Ferment entwickele, welches das Leberglycogen in Zucker umwandele, in Erinnerung daran, dass von so verschiedenen Autoren (Magendie, Nasse, Cl. Bernard, Piotrowsky, Thiry, v. Wittich, Lépine, u. A.) an überraschend vielen Orten ein zuckerbildendes Ferment aufgefunden wurde, von dem Lépine gezeigt hat, dass es auch diffusionsfähig ist, möchte wohl die Vorstellung zulässig sein, dass auch diese Meliturie auf eine Fermentwirkung zurückzuführen sei.[1]) Ich führe diese Möglichkeit der Vollständigkeit halber an, gestehe aber, dass ich mir keine klare Vorstellung von dem Process bilden kann. Ich würde es auch nicht vermögen, diese Möglichkeit Jemanden plausibel zu machen, ohne den Boden der Thatsachen zu verlassen.

Was die Hypothesen von Schiff anbetrifft, so sind sie unhaltbar. Erstlich tritt nach Durchschneidung der Splanchnici gar kein Diabetes auf, im Gegentheil nach Durchschneidung der Splanchnici erweist sich sogar die Piquure unwirksam. Ich verweise denjenigen, welcher sich ein Urtheil über diesen Punkt bilden will, auf eine Arbeit von Eckhard[2]) um so mehr, als sie in den neuesten Auflagen der physiologischen Lehrbücher keine Berücksichtigung gefunden hat, von Zimmer[3]) in Karlsbad, der sie berücksichtigt, gar nicht verstanden ist.

---

[1]) Bekanntlich nimmt Schiff an, dass nach Durchschneidung der Splanchnici das Ferment in der Leber entstehe, dass dagegen nach Durchschneidung der Ischiadici, wodurch die vasomotorischen Nerven der Leber nicht afficirt werden, das Ferment in den Gefässen der Extremitäten entstehe und erst durch die Circulation in die Leber gelange.

[2]) Die Stellung der Nerven beim künstlichen Diabetes. Beiträge zur Anatomie u. Physiologie Bd. IV.

[3]) Der Diabetes mellitus 1871.

Ferner wenn in dem Blut paralysirter Gefässe schnell ein Ferment entstände, so müsste doch das Blut, welches aus einer Ader gelassen oder Leichen entnommen ist, ein sehr wirksames Ferment enthalten. Hensen hat aber gezeigt, dass, wenn er Pfortaderblut von einem Hunde mit Stärkekleister versetzte, er erst nach 12 Stunden den Zucker nachweisen konnte. v. Wittich fand gerade das aus dem Blute dargestellte zuckerbildende Ferment schwach in seiner Wirkung gegenüber den zuckerbildenden Fermenten, die er aus verschiedenen Organen und thierischen Flüssigkeiten isolirt hatte.

Was nun aber das zuckerbildende Ferment selbst anlangt, so ist die Existenz desselben im lebenden Organismus keineswegs dargethan, im Gegentheil durch die Versuche Lépine's[1]) wird es wahrscheinlich, wenn nicht gewiss, dass das Ferment, welches bis dahin an den verschiedenen Orten als schon vorgebildet angenommen wurde, sich dort erst während der Versuche gebildet hat. Schliesslich würden sich auch durch diese Annahme meine Untersuchungsresultate nicht decken lassen.

6. Nach, wie ich hoffe, begründetem Ausschluss der angeführten Möglichkeiten kann man wohl nur noch an zwei denken, nämlich dass diese Meliturie durch Reizung nervöser Centra oder in Folge einer uns noch unklaren directen Einwirkung der Salzlösungen auf Gewebselemente entstanden sei. Durch die erste Annahme lassen sich alle Erscheinungen ungezwungen erklären, ausserdem steht sie im Einklang mit andern auf dem Gebiete der Nervenphysiologie gewonnenen Thatsachen. Das auffallend verschiedene Verhalten der Kaninchen, trotzdem die Versuchsbedingungen, so weit es sich beherrschen lässt, dieselben waren,

---

[1]) Ueber Entstehung und Verbreitung des thierischen Zuckerfermentes. Berichte der Königl. sächs. Gesellsch. der Wissenschaften, mathematisch-physische Klasse, Sitzung am 31. October 1870.

das der Zeit und Intensität nach verschiedene Auftreten der Meliturie bei Anwendung anderer 1 % Lösungen, das constante und durch zahlreiche Versuche erhärtete Ausbleiben der Meliturie bei Hunden nach Injection einer 1% Kochsalzlösung, das nur schwache Auftreten der Meliturie bei Hunden nach Injection von essigsaurem Natrium, die Abnahme der Meliturie, wenn man das Einströmen der Kochsalzlösung sistirt, die Zunahme derselben, wenn man sie wieder einströmen lässt, die Unabhängigkeit des Grades der Meliturie von dem Grade der Hydrurie, die Nicht-Coincidenz von Meliturie und Hydrurie bei gewissen 1 % Lösungen — das alles lässt sich befriedigend ableiten aus dieser Annahme und spricht für die Richtigkeit derselben. Die Hauptstütze jedoch findet diese Ansicht in der Thatsache, dass nach der Splanchnicussection diese Meliturie sich nicht mehr oder, wenn ich allen Fällen der Vorsicht halber Rechnung trage, doch nur unvollkommen erzeugen lässt, ja sogar, wenn sie bereits erzeugt ist, nach Splanchnicusdurchschneidung evident nachlässt, resp. aufhört. Wie es Eckhard mit Rücksicht auf die Piquure bereits ausgesprochen hat, so drängen diese Versuche zu der Behauptung, dass der Splanchnicus diejenige Nervenbahn ist, an deren Integrität das Zustandekommen auch dieses Diabetes geknüpft ist. Es liessen sich noch leicht manche theoretische Betrachtungen hier anknüpfen, ich ziehe es indess statt dessen vor, am Schlusse dieser Arbeit noch einmal übersichtlich die Resultate meiner Untersuchung zusammenzustellen:

1. Um Salzlösungen continuirlich dem Gefässsystem einzuverleiben, verdienen Venen unbedingt den Vorzug.

2. Unter dem Einfluss einer 1 % continuirlich eingeleiteten Kochsalzlösung wird die Respirationsfrequenz sehr deutlich herabgesetzt. Dasselbe ist der Fall bei den übrigen Salzlösungen, durch deren Injection ich Hydrurie oder Meliturie erzeugen konnte.

3. Für das Zustandekommen resp. Andauern der durch Kochsalz bewirkten Meliturie scheint Bedingung zu sein, dass die Kochsalzlösung continuirlich in bestimmter Concentration und Menge zufliesst.

4. Die Meliturie ist nicht Folge der Wasserinjection, sondern einer Wirkung des Kochsalzes.

5. Kaninchen zeigen ein verschiedenes Verhalten. In der Mehrzahl meiner Versuche konnte ich die im Harn auftretende reducirende Substanz nicht als Zucker ansprechen, vielmehr musste ich sie für ein intermediäres Product von Glycogen und Zucker halten.

6. Das intermediäre Product übt keine Wirkung auf polarisirtes Licht.

7. In einigen Fällen wurde unzweifelhaft Zucker ausgeschieden, der sich indess ebenfalls optisch inactiv erwies.

8. Der Gehalt des Harns an reducirender Substanz resp. an Zucker lässt sich nicht eher bestimmen, als man die Reductionskraft der betreffenden Substanzen kennt. Wäre die reducirende Substanz wirklich Traubenzucker, so würde der Gehalt des Harns daran durchschnittlich nicht mehr als $^1/_{10}\,\%$ betragen.

9. Will man geringe Mengen Zucker durch Gährung nachweisen, so muss eine Abscheidung der Salze vorausgehen; ebenso muss man beim Harn von Pflanzenfressern berücksichtigen, dass eine geringe Menge von Kohlensäure auch von der durch Ansäuren bewirkten Zerlegung kohlensaurer Salze herrühren kann.

10. An Hunden ist durch Injection von 1 % Kochsalzlösung keine Meliturie zu erzeugen, ebenso nicht durch Injection von 1 % und 2 % Harnstofflösung. Der negative Ausfall der Zuckerproben ist in diesem Falle nicht bedingt durch die Gegenwart Kupferoxydul lösender Stoffe.

11. Am Kaninchen konnte ich noch Meliturie erzeugen durch Injection einer 1 % Lösung von kohlensaurem, essigsaurem, bernsteinsaurem und

valeriansaurem Natrium. Die durch essigsaures Natrium erzeugte Melituric ist besonders gut ausgeprägt, es kommt dabei unzweifelhaft zur Ausscheidung von Zucker. Beim Hund liess sich durch dieselbe Salzlösung nur ein geringer Grad von Melituric erzeugen.

12. Der Blutdruck wird, nach den freilich nicht zahlreichen Bestimmungen zu urtheilen, durch Injection von Salzlösungen gar nicht oder nicht wesentlich gesteigert.

13. Die Speichelsecretion erleidet durch die Kochsalzinjection keine Veränderung; die Secretion des Magensaftes dagegen ist erheblich gesteigert, wahrscheinlich auch, wiewohl weit weniger, die Secretion der Galle.

14. Injection von Harnstofflösung ertragen Kaninchen nicht, Hunde dagegen lange. Nach 2—3 Stunden treten intermittirend urämische Anfälle auf. Die Secretion des Harns und des Magensaftes und die Lymphbildung ist gesteigert. Harn und Lymphe enthalten Blutfarbstoff, während Speichel und Magensaft frei davon sind.

15. Auch nach Injection von Salzlösungen ist auf derjenigen Seite, wo der Splanchnicus durchschnitten ist, die Harnsecretion gesteigert.

16. Nach Durchschneidung der Splanchnici ist durch Injection von Kochsalz oder essigsaurem Natrium keine Melituric mehr hervorzurufen. Die bereits ausgebildete Melituric nimmt nach Durchschneidung der Splanchnici sichtlich ab, resp. hört ganz auf.

17. Die Melituric ist weder eine Folge des Blutdrucks, noch eine Folge der Verdünnung des Blutserums oder einer Fermentwirkung oder einer Ueberführung des Darmzuckers in die Blutbahn; sie kommt vielmehr durch Nervenwirkung zu Stande.

Als ich meine Arbeit bereits abgeschlossen hatte, erschien die unter der Aegide von Bock und Hoffmann verfasste Dissertation von Küntzel. Die Arbeit berührt meine Untersuchungsresultate so gut wie gar nicht; sie beweist, dass die von Bock und Hoffmann befolgte

Injectionsmethode, deren sich auch Verfasser bedient hat, durchaus unzweckmässig ist. Der Angabe, dass durch Injection von phosphorsaurem Natrium Meliturie entstände, kann ich auf Grund von vier Versuchen nicht beipflichten. Ich lege jedoch auf diesen einzelnen Punkt kein besonderes Gewicht. Die mitgetheilten Versuche sind keineswegs glatt und rein zu nennen; sie berechtigen daher auch nicht zu sicheren Schlüssen. Die Zuckerbestimmungen verdienen im Hinblick auf das dabei geübte Verfahren kein Vertrauen.

Marburg, den 10. August 1872.